Lane Medical Library

Über die Beeinflussung der Diurese durch Schlafmittel

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

einer

Hohen medizinischen Fakultät

an der

Ruprechts-Karls-Universität zu Heidelberg

Vorgelegt von

Eduard Haimann

1936

Gedruckt in der Druckerei Hermann Meister, Heidelberg

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Heidelberg

Der Referent: Dr. Dietel

Der Dekan: Prof. Dr. Schneider

1936

Die Wirkung von Schlafmitteln auf die Diurese ist sowohl vom physiologischen und pharmakologischen als auch vom praktisch-medizinischen Standpunkt aus betrachtet hinsichtlich verschiedener Krankheitsbilder interessant. Diese Beziehungen sind beim Tier durch zahlreiche Versuche mit den verschiedensten Schlafmitteln klargestellt worden, beim Menschen liegen nur ganz wenige teilweise widersprechende Beobachtungen, und diese nur über einzelne Fälle, vor. Da in der Heidelberger Frauenklinik als Vorbereitung für die Sakralanästhesie zahlreiche Dämmerschläfe durchgeführt werden, war reichlich Gelegenheit gegeben, bei den betreffenden Patientinnen und auch in ergänzenden Selbstversuchen Beobachtungen über den Einfluß von Schlafmitteln auf die Diurese anzustellen.

Der Angriffspunkt der Schlafmittel auf das Zentralnervensystem ist verschieden. Man kann zwei Gruppen unterscheiden: Hirnstamm- und Hirnrindennarkotika. Zu ersteren gehören Chloreton, Luminal, Skopolamin, Morphin, zu letzteren Chloralhydrat, Paraldehyd, Alkohol, Avertin. Die Wirkung der Schlafmittel auf die Diurese erklärt man sich folgendermaßen: Das von Molitor[24] und Pick[26] nachgewiesene Diuresezentrum liegt in der Regio hypothalamica. Durch eine Narkose des Hirnstammes wird die Erregbarkeit dieses Wasserzentrums herabgesetzt und im Gefolge die Harnmenge vermindert. Umgekehrt ist die Wirkung der Rindennarkotika. Da die Hirnrinde auf die vegetativen Zentren einen dämpfenden Einfluß ausübt, fällt durch ihre Narkose diese Dämpfung weg, und die Diurese wird gesteigert. Diese Wirkungsweise macht sich aber nur bei Verabreichung geringer Mengen von Hirnrindennarkoticis bemerkbar, größere Dosen lähmen gleichzeitig den Hirnstamm und heben somit die enthemmende Wirkung wieder auf.

An Tieren sind fast sämtliche Schlafmittel hinsichtlich ihrer diuresefördernden und hemmenden Wirkung untersucht worden. Wir selbst haben uns nur auf die bekannteren und gebräuchlichsten beschränkt, so vor allem Dilaudid, Veronal, Bromural, die bei Dämmerschläfen Verwendung fanden, auf Chloralhydrat, welches bei der Eklampsiebehandlung eine große Rolle spielt und auf Luminal, das in manchen Kliniken dabei in Gebrauch ist. Ferner machten wir Versuche mit dem ähnlich wie Chloralhydrat wirkenden Paraldehyd und mit Sedormid, das uns als Harnstoffabkömmling Erfolg versprach und an Tieren hinsichtlich seiner Einwirkung auf die Durese noch nicht erprobt ist. Schließlich untersuchten wir die Verhält-

nisse bei gleichzeitiger Gabe von Thyroxin mit Paraldehyd und Chloralhydrat.

Bei Tierversuchen ist es sehr einfach, durch gleichmäßiges Futter Wasser- und Kochsalzgleichgewicht herzustellen. Diese Maßnahme ließ sich in Anbetracht der großen Zahl der von uns untersuchten Fälle nicht durchführen, worin sicher eine Fehlerquelle gesucht werden kann. Jedoch ist die Krankenhauskost, welche die Frauen mehrere Tage vor der Operation oder auch bei konservativer Behandlung genossen, ziemlich gleichmäßig, ganz besonders am Tag vor dem Eingriff. Außerdem zogen wir unsere Schlüsse aus den bei einer großen Anzahl von Fällen gewonnenen Resultaten unter Berücksichtigung der bereits vorliegenden Mitteilungen über entsprechende Tierversuche.

Im Gegensatz zu den Tierversuchen der meisten Autoren haben wir die Diurese beim Menschen nicht mit Wasserstoß geprüft. Um möglichst natürliche Verhältnisse zu schaffen, bekam jede Versuchsperson nur die Flüssigkeitsmenge zugeführt, die sie gewöhnlich zu sich zu nehmen pflegte. An den Versuchstagen wurde auf gleiche H_2O- und Salzzufuhr gehalten, die Versuche bei Bettruhe ausgeführt. Die Versuchsdauer betrug beim Dilaudid-Skopolamin-Dämmerschlaf 3 Stunden, bei den übrigen Schlafmitteln, die zur Vorbereitung gegeben wurden, 11 Stunden. Bestimmt wurden: Urinmenge, absolute und prozentuale Chlorausscheidung und das spezifische Gewicht. Die zugeführten Schlafmittel entsprachen den therapeutischen Gaben und wurden in jedem Falle gleich hoch dosiert, jedoch nicht wie in den Tierversuchen pro kg berechnet.

Die Chlorbestimmung wurde, wie fast allgemein üblich, nach der Vollhard-Arnold'schen Methode ausgeführt. Auch bei den bisher mitgeteilten Tierversuchen ist fast durchweg nur das Chlor bestimmt worden. Da man nicht das Natrium aus dem Chlorgehalt des Urins einwandfrei berechnen kann, weil nicht alles Natrium an Chlor gebunden sein braucht, habe ich mich auf die Angabe der Cl-Werte beschränkt. Immerhin lassen sich aus ihnen nach der gewöhnlichen Berechnungsweise doch gewisse Schlüsse auf den Natriumgehalt ziehen.

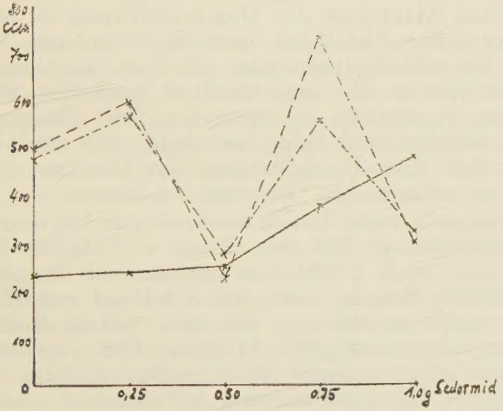
Am Vorabend vor kleinen Operationen erhielten die Patientinnen bei einer „halben Vorbereitung" zum Dämmerschlaf 0,5 g Veronal. An 12 Fällen haben wir die Diurese beobachtet. Dabei war die Urinmenge bei 8 Fällen vermehrt, bei 4 vermindert, die Chlorausscheidung verhielt sich wie 9:3, bei 3 eine Verminderung. Nicht bei allen Fällen ging die Wasserausscheidung der Chlorausscheidung parallel, auch bei Verminderung der Urinmenge war in 2 Fällen die Chlorausscheidung vermehrt. Die Vermehrung der Wasserdiurese schwankte prozentual zwischen 6—100 % bei einem Durchschnitt von 15 %. Die Chlorausscheidung war durchschnittlich um 8 % erhöht.

Tierversuche verschiedener Autoren ergaben gleichlautende Resultate mit Veronal. An Hunden fand Bonsmann[3] eine normale Ausscheidung, eine Hemmung der Diurese nur bei großen Dosen, M. A. Kugel[18] und E. Z. Epstein[7] bei Kaninchen eine

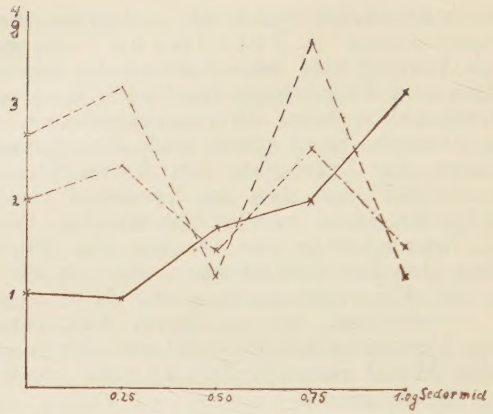
vermehrte Diurese und beide eine totale und prozentuale Hemmung der Kochsalzausscheidung. A. Friedmann[11] dagegen stellte am Menschen durch Veronal eine Ausschaltung der diuretischen Wirkung von Koffein und Theobromin fest; auch Hopmann[16] fand danach bei Herzkranken keine Diuresevermehrung. Auf die Bewertung seiner Versuche wird später noch eingegangen.

Anders waren die Ergebnisse bei Vorbereitungen für den „ganzen Dämmerschlaf", bei dem am Vorabend gleichzeitig 0,5 g Veronal und 0,5 g Bromural verabreicht wurden. Von 13 Fällen zeigten 9 eine Verminderung der Diurese von 20—60 %, nur 4 eine Vermehrung, der Durchschnittswert war um 24 % verringert. Die Hemmung der Chlorausscheidung mit 41 % war noch deutlicher: 12 mal verminderte, nur in einem Fall vermehrte Ausscheidung. Diese Hemmung scheint nicht nur der verstärkten Narkose durch beide Mittel zuzuschreiben zu sein, sondern zum Teil auch dem Brom im Bromural.

Bei der Abendvorbereitung zum Dämmerschlaf gaben wir versuchsweise Sedormid = Allylisopropylacetylcarbamid, 2 bezw. 4 Tabletten à 0,25 g, das uns in freundlicher Weise von der Firma Hoffmann-La Roche zur Verfügung gestellt wurde. Die schlafmachende Wirkung entsprach der der anderen vorher benutzten Schlafmittel und wurde vor allem von älteren Leuten sehr gut vertragen. Die Ergebnisse hinsichtlich der Diurese waren je nach der Dosis verschieden. Von 11 Fällen mit 2 Tabletten zeigten 10 eine Verminderung (3 — 44 %), 1 eine Vermehrung der Wasserausscheidung, die Chlormenge war bei 9 verringert, bei 2 vermehrt. Die Urinmenge war durchschnittlich um 23 %, die Gesamtchlormenge um 42 % vermindert. Anders waren die Ergebnisse bei 4 Tabletten. Von 16 Fällen zeigten je 8 eine Vermehrung (2 — 27 %), 8 eine Verminderung der Wasserdiurese (6 — 60 %), die Chlormenge war bei 9 vergrößert, bei 7 verkleinert. Die Durchschnittswerte der Wasser- und Chlorausscheidung waren nur um 11 %



Urinmenge nach Sedormid. 3 Fälle.



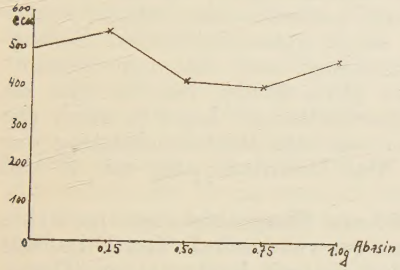
Gesamtchlormenge nach Sedormid. 3 Fälle.

vermindert. Diese Ergebnisse veranlaßten uns, auch bei 3 Tabletten das Verhalten der Diurese zu prüfen. Dabei zeigten von 10 Fällen 8 eine Vergrößerung (15 — 102 %), 2 eine Verkleinerung der Harnmenge (26 — 40 %), der Durchschnitt war um 30 % erhöht. Die Chlormenge war bei 6 Fällen vermehrt, bei 4 vermindert, im Gesamtdurchschnitt um 19 % erhöht. Es zeigte sich also bei 2 Tabletten eine Hemmung, bei 3 eine Förderung der Diurese, und bei 4 Tabletten glich sich die Zahl der Hemmungen gegen die der Vermehrungen aus bei geringer durchschnittlicher Verminderung. An drei Versuchspersonen fanden wir bei steigenden Dosen von 0,25 bis 1 g Sedormid ähnliche Ergebnisse, wie die Tabellen zeigen.

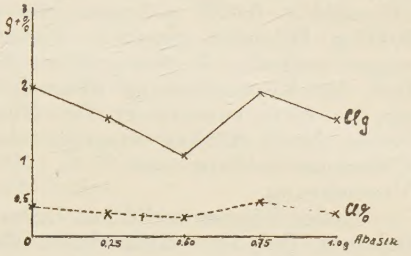
Bei 1 Tablette zeigen die Kurven keine wesentliche Vermehrung der Urin- und Chlormenge, bei 0,5 g einen starken Abfall, um bei 0,75 g das Maximum der Duiresewirkung zu erreichen. Bei 1 g setzt ein erneuter Abfall bis unter die Norm ein. Kurve 3 zeigt bei gleichen Versuchsbedingungen ein fast kontinuierliches Ansteigen beider Werte. Ein individuelles Verhalten einzelner Personen war von vornherein zu erwarten. Mit Bestimmtheit kann jedoch gesagt werden, daß beim Sedormid auch nach hohen Dosen am wenigsten mit einer Beeinflussung der Diurese zu rechnen ist. Bei 3 Tabletten scheint das Optimum zu liegen.

Im Selbstversuch nach V o l h a r d mit nur 500 ccm Wasser war die Normalausscheidung 753 ccm. Nach 1 Tablette Sedormid betrug sie 772 ccm, nach 2 839 ccm mit starker Steigerung in der ersten und zweiten Stunde, dann bei 3 fallend auf 571 ccm. Nach 4 Tabletten waren es 405 ccm bei sehr tiefem Schlafe in fünfstündiger Versuchsperiode am Morgen. Hier verläuft die Ausscheidungskurve unter anderen Versuchsbedingungen völlig anders. Nach anfänglicher Diureseförderung tritt nach 3 und 4 Tabletten eine starke Hemmung ein.

Sodann untersuchten wir die Wirkung des dem Sedormid chemisch verwandten Abasin = Acetyl-Bromdiäthylcarbamid. Von 5 Fällen erreichte nach Verabreichung von 2 und 4 Tabletten à 0,25 g nur einer die bei dem Kontrollversuch gemessene Urinmenge, die anderen zeigten eine Verminderung, die durchschnittlich 35 % betrug (24 — 60 %), bei allen war die Chlorausscheidung um 40 % verringert. Dann machten wir noch 4 Versuche an einer Person mit 0,25 g beginnend, steigend bis zu 1 g. Nur nach 0,25 g wurde die Normalurinmenge geringgradig überschritten, sonst blieb sie ebenso wie die Chlormenge dauernd unter der Normalausscheidung. (Siehe Kurven).



Urinmenge nach Abasin.



Prozentuale und Gesamtchlorausscheidung nach Abasin.

Die Ergebnisse mit Luminal sind viel eindeutiger und verlaufen in anderer Richtung als die mit Veronal, obgleich beide Barbitursäurederivate auf den Hirnstamm wirken. Von 15 Fällen war die Wasserausscheidung nach 0,2 g Luminal bei 11 vermindert (21 — 62 %), bei 1 gleich und bei 3 vermehrt. Die Gesamtchlormenge zeigte eine Verminderung in 13 Fällen, eine Vermehrung nur bei 2. Die durchschnittliche Hemmung der Chlor- und Wasserdiurese betrug 29 %.

Die Tierversuche sämtlicher Autoren ergaben an Kaninchen und Hunden die gleichen Resultate. Am auffallendsten am Luminal zeigten Molitor[24] und Pick[26], „daß die antidiuretische Wirkung mancher Hypnotika völlig unabhängig ist von ihrer eigentlichen Schlafwirkung. Es gelingt mit Luminal bei Hunden die Diurese mit Mengen zu unterdrücken, welche weder Schlaf herbeiführen, noch das allgemein motorische Verhalten irgendwie beeinflussen". Zu den gleichen Ergebnissen kam Bonsmann[3]. Er stellte eine Hemmung der Wasserdiurese von 13 — 53 % fest, sowohl bei peroraler als auch bei intravenöser Zufuhr. M. A. Kugel[18] und E. Z. Epstein[7] fanden an Kaninchen bei peroraler Zufuhr von Luminal eine Hemmung der Wasser- und Kochsalzdiurese, bei intravenöser Zufuhr von 33 ccm Wasser dagegen eine Vermehrung der Kochsalzausscheidung. Diese Versuchsanordnung hat nur theoretische Bedeutung, da auch das zum Wasserstoß gegebene Wasser intravenös zugeführt wurde. Beim Menschen will man keine Be-

lastung des Kreislaufes, sondern ein Ausschwemmen vorhandener Oedeme. F. Buschke[5] und A. v. Nyáry[25] fanden in verschiedenen Arbeiten übereinstimmend bei Kaninchen eine Hemmung der Wasser- und Kochsalzausscheidung durch Luminal. R. Hopmann[16] kam am Menschen zu gleichen Ergebnissen.

Zur Einleitung des „halben Dämmerschlafes" bekamen die Patientinnen morgens nüchtern 3 Stunden vor der Operation 0,5 g Adalin und 1 Stunde später 1 ccm Dilaudid einer 0,3 %igen Lösung subcutan. Dabei wurde die dreistündige Urinmenge bestimmt. Von 21 Fällen war die Urin- und Chlormenge bei 3 vermehrt, bei 18 um durchschnittlich 37 bezw. 49 % (7 — 73 %) vermindert. Beim „ganzen Dämmerschlaf" wurde 1 Stunde nach Adalin 0,003 g Dilaudid + 0,0003 g Scopolamin und nochmals eine Stunde später 0,003 g Dilaudid gegeben. Unter sonst gleichbleibenden Bedingungen schieden 7 eine größere Urinmenge aus, die nicht wesentlich die Kontrollmenge überschritt (15 — 25 %), bei 15 war sie um 2 — 40 % vermindert. Der Durchschnittswert lag 2 % unter der Norm. Noch stärker ausgesprochen war die Beeinträchtigung der Chlorausscheidung mit 37 % : 19 Mal Verminderung, nur 2 Mal Vermehrung.

Ueber Tierversuche mit Dilaudid und Skopolamin ist uns nichts bekannt. Bei der nahen chemischen Verwandtschaft des Dilaudids mit Morphium kann man aber sicher die mit letzterem an Tieren und Menschen angestellten Versuche zum Vergleich heranziehen. Die Untersuchungsergebnisse verschiedener Autoren sind fast alle gleich. Bonsmann[3] gab Hunden eine Reihe von Opiumkaloiden. Morphin in Gaben von 0,8 bis 0,9 mg pro kg brachte mit 6 bis 39 % die größte Hemmung von der ganzen Versuchsreihe. Pantopon, Dicodid, Codein, Narcophin wirkten in geringen Dosen, die kaum Schlaf verursachten, ähnlich. Die Hemmung dauerte ca. 24 Stunden. C. C. Hicks[14] und F. H. Smirk[28] fanden beim Kaninchen keine deutliche Hemmung der Urinausscheidung, jedoch wurde trotz Wassergabe die Verdünnung des Blutes durch Morphin verhindert, die Blutkonzentration war leicht erhöht. E. Frey[9] dagegen fand bei Kaninchen und Hunden eine Verminderung der Diurese mit Harnverdünnung. W. Frey[10] und Kumpiess[19] gaben Diabetikern subcutan 0,01 g Morphium. Während der kurzdauernden Versuchsperiode von 1½ Stunden zeigte sich ein starker Abfall der Diurese. Konzentration und Salzgehalt des Urins zeigten keine Besonderheiten. Auch ihre Versuche mit Pantopon ergaben eine Hemmung der Wasser- und Kochsalzdiurese. Zu ähnlichen Ergebnissen kam A. R. Fee[8]. Ebenso zeigten Bahn[1], Iserbeck[17], Lindenmann[20], daß sowohl bei Gesunden als auch bei Nierenkranken 0,02 g Morphium in zwölfstündiger Versuchdauer eine erhebliche Hemmung der Diurese zu bewirken pflegt. Die Versuche, die R. Hopmann[16] an Herzkranken anstellte, und bei denen er bei ca. einem Drittel seiner Fälle eine Diuresesteigerung nach Morphin fand, sind hier nicht zu verwerten, da er einige Tage lang vorher Digitalis verabreicht hatte.

Ein altes Hypnotikum von guter Wirkung ist das Paraldehyd.

Bei Schlaflosigkeit und Erregungszuständen wirkt es mit Sicherheit, bei motorischen Erregungen wird es von Chloralhydrat übertroffen. Jedoch hat Paraldehyd den großen Vorzug der Ungiftigkeit auf die parenchymatösen Organe und das Atemzentrum. Nach ca. 8 Stunden ist die Hauptmenge im Körper verbrannt oder ausgeschieden und die Wirkung abgeklungen. Da ihm als Hirnrindennarkotikum im Tierversuch und auch entsprechend in der klinischen Erfahrung am Menschen eine gewisse diuretische Wirkung zugeschrieben wird, zogen wir es in den Kreis unserer Untersuchungen. Wir gaben 35 Personen je 5 g Paraldehyd rektal und bestimmten die Harnmenge von 18 bis 6 Uhr. Davon zeigten 19 eine verstärkte Diurese (6 — 52 %), bei 16 war sie geringgradig vermindert, und die durchschnittliche Urinmenge war um 23 % erhöht. Die Gesamtchlormenge war bei 16 vermehrt, bei 1 gleich und bei 18 vermindert. Der Durchschnitt lag 5 % unter der Normalmenge. In einem Selbstversuch nach Volhard mit 500 ccm Wasser war die Urinmenge bei 3 und 6 g Paraldehyd etwas vermehrt, die Chlormenge bei 3 g gleich dem Kontrollversuch, bei 6 g vermindert. In der zweiten Versuchsstunde war die Ausscheidung bei beiden gegenüber der Norm deutlich beschleunigt.

Die am Kaninchen in verschiedenster Weise ausgeführten Versuchen mit Paraldehyd zeigen alle eindeutige und gleichlautende Ergebnisse. v. Schröder[29] konnte als erster nachweisen, daß Paraldehyd keine Hemmung der Harnsekretion erzeugt. Molitor[24] und Pick[26] zeigten, daß der Paraldehydschlaf, wenn er nicht allzu tief ist, mit einer Polyurie einhergeht, welche durch Enthemmung des Wasserzentrums von den Großhirnreizen entsteht. M. A. Kugel[18] fand eine deutliche Vermehrung der Wasser- und Kochsalzdiurese, ebenso L. Tuchmann[31] an der entnervten Kaninchenniere. E. Z. Epstein[7] fand bei 1 g Paraldehyd pro kg und bei peroraler Zufuhr von 50 ccm Wasser eine Vermehrung der Wasser- und Kochsalzdiurese; bei intravenöser Zufuhr von physiologischer Kochsalzlösung war die Diurese gesteigert, die Kochsalzausscheidung dagegen vermindert. F. Buschke[5] stellte eine absolute und relative Vermehrung der Kochsalzdiurese und eine geringe Förderung der Wasserausscheidung fest. Wasser- und Kochsalzausscheidung gehen also nicht parallel. A. Friedmann[11] erwähnt in einer klinischen Betrachtung neben der Ungiftigkeit des Paraldehyds den Vorteil, daß es einen mäßigen diuretischen Effekt hat. Wenn bei unseren Versuchen nur 19 von 35 Fällen eine Vermehrung der Diurese zeigen, so mag das wohl daran liegen, daß bei verschiedenen Versuchspersonen mit 5 g die eben schlafmachende Dosis wie im Tierversuch überschritten wurde und eine Hemmung eintrat.

Chloralhydrat ist ein ausgezeichnetes Schlafmittel bei motorischen Erregungen. In der Kinderpraxis und Psychiatrie wird es häufig angewandt, in der Geburtshilfe ist es besonders durch Stroganoff's[30] Eklampsiebehandlung bekannt. In seiner theoretischen Begründung der prophylaktischen Methode der Eklampsiebehandlung sagt er: „Chloralhydrat wirkt auch gut auf den Gefäß-

krampf, verringert den Blutdruck und infolgedessen auch den Druck der Zerebrospinalflüssigkeit. Wie bekannt, erweitern Chloroform und Chloralhydrat die Blutgefäße und beseitigen den Gefäßkrampf". Die Gefäßerweiterung durch Chloralhydrat geschieht durch Lähmung der Vasokonstriktorenzentren. Die Narkotika wirken auf den Vasomotorentonus aller Gefäßgebiete, vor allem aber auf die Haut- und Hirngefäße. Bei einer Nachprüfung konnten wir die diuretische Wirkung des Chloralhydrats voll bestätigen. Unter den üblichen Versuchsbedingungen gaben wir abends 1 g per os. Von 18 Fällen schieden 12 eine größere Urinmenge (31 — 92 %) aus als bei den Kontrollversuchen, bei 6 war sie vermindert (14—23 %). Die Chlormenge war bei 10 vermehrt, bei 8 vermindert. Die durchschnittliche Urinmenge war um 38 %, die Chlormenge um 14 % erhöht.

Auch bei 2 g war hinsichtlich der Menge keine stärkere Hemmung sichtbar. Von 25 Fällen war sie bei 18 vermehrt (10 bis 95 %), bei 7 vermindert (11 — 21 %), durchschnittlich um 15 % erhöht. Die Hemmung der Chlorausscheidung war manchmal deutlicher, jedoch fand sich bei 12 sogar eine Vermehrung gegenüber einer Verminderung bei 13. Der Durchschnittswert lag bei 9 %. Nach Wasserbelastung zeigte sich bei 1 g eine geringe, bei 2 g eine starke Hemmung der Wasser- und Chlordiurese, die in der zweiten Stunde einsetzte und bei 2 g mehrere Stunden anhielt. Hinsichtlich der Diurese zeigt sich also eine leichte Ueberlegenheit des Paraldehyds.

Die Tierversuche zeigten ähnliche Ergebnisse bei verhältnismäßig viel größeren Dosen. Molitor[24] und Pick[26] zeigten an Kaninchen, daß etwa 1 g Chloralhydrat pro kg. das Eintreten der Coffeindiurese hemmt, während am gleichen Tier die doppelte Menge nicht nur die Coffeinwirkung aufhebt, sondern eine ausgesprochene Harnsperre erzeugt. M. A. Kugel[18] fand bei 0,4 bis 0,5 g pro kg am Kaninchen nach Verabreichung mit 50 ccm Wasser im 4-Stundenversuch eine normale Wasserausscheidung, die des Kochsalzes absolut und prozentual vermindert. E. Frey[9] und ebenso A. R. Fee[8] fanden an Kaninchen und Hunden die gleichen Ergebnisse wie Molitor[24] und Pick[26] an Kaninchen, bei geringen nicht schlafmachenden Dosen eine Förderung, bei größeren Dosen eine offensichtliche Hemmung der Diurese von 16 — 54 % der Norm. W. Frey[10]-Kumpiess[19] fanden bei Diabetikern nach 1 g Chloralhydrat bei stündlicher Zufuhr von 500 g Flüssigkeit eine Verminderung der Wasserausscheidung, die des Kochsalzes nicht deutlich vermindert, prozentual normal.

Mit Rücksicht auf die heute von manchen Autoren bei Eklampsie angewandte Schilddrüsenmedikation interessierte es uns, zu wissen, ob und wie das Thyroxin den Eingriff von Schlafmitteln in dem Wasser-Kochsalzhaushalt beeinflußt.

Fujimaki[12] und Hildebrand[15] haben als erste gezeigt, daß Kaninchen bei intravenöser Injektion von 1 mg Thyroxin eine starke, lang anhaltende Hydrämie bekommen, der parallel eine sehr starke Diurese geht; dabei ist die Kochsalzausscheidung

prozentual und absolut erheblich gesteigert. Der Angriffspunkt der Thyroxinwirkung ist ein peripherer, Wasser und in noch größerem Maße Kochsalz werden im Gewebe mobilisiert und dem Blute beigemengt. Auch bei einem Tier mit durchschnittenem Halsmark trat Hydrämie und Diurese in gleicher Weise auf wie bei einem normalen. Robert E. Mark[22] gab seinen Hunden 5, bzw. 10 g Schilddrüse pro Tag und fand nach Eintritt der hyperthyreotischen Erscheinungen dabei eine 2 bis 4 Tage andauernde Steigerung der Diurese. In den folgenden Tagen wurde dann weniger Harn ausgeschieden, weil eben unter Schilddrüsenwirkung zu viel Gewebswasser mobilisiert worden war. Am Menschen hat Eppinger[6] die Frage der Schilddrüsenwirkung auf den Wasserhaushalt weitgehend geklärt. „Wie Beispiele lehren, gelingt es in manchen Fällen von allgemeiner Wassersucht durch Schilddrüsenfütterung eine mächtige Diurese anzuregen. Die besten therapeutischen Erfolge haben wir bei den Nephrosen, bei den Nephritiden mit nephrotischem Einschlag gesehen." Auch hat er am Hund nachweisen können, daß nicht nur Wasser, sondern auch Kochsalz, welches dem Tier per os gereicht wurde, nach Schilddrüsenfütterung den Körper schneller verläßt. Ein Plus an Schilddrüse kann die Geschwindigkeit des Wasser- und Kochsalzexportes aus unserem Körper beschleunigen. Schaal[27] hat Eppinger's[6] Tierversuche bei peroraler Wasserzufuhr später bestätigt. Bei intravenöser Infusion dagegen war keine Aenderung gegenüber anderen normalen und hyperthyreotischen Tieren feststellbar, da die Gewebswirkung fehlte. H. Veth[32] und H. Bohn[2] sahen nach dreimal täglich fünf Tabletten Thyreoidin à 0,1 g an gesunden Personen einen Wasser- und Salzverlust nur zu Beginn der Medikation. An normalen Versuchspersonen und Myxödematösen zeigte Löhr[21], daß es in den meisten Fällen bei Patienten mit normaler Schilddrüsenfunktion ohne Wasserbelastung schon nach intravenöser Injektion von 2—3 mg Thyroxin zu einer Steigerung der Gesamtdiurese kommt. Bei einem Teil wird die Harnabsonderung erheblich gesteigert, bei einem anderen Teil beobachtete er eine vermehrte Wasserabgabe durch Perspiratio insensibilis. Unter den Oedemfällen nephrogener und kardialer Art antworten nicht alle mit einer erhöhten renalen Wasserausscheidung, auch durch Haut und Lungen wird hier zuweilen nicht vermehrt abgegeben. Ein gesteigerter Kochsalzexport fand sich bei den normalen Versuchspatienten nicht. Myxödematöse zeigten eine besonders starke Harnflut, die Kochsalzausscheidung im Harn erreichte das Doppelte des Ausgangswertes. Gollwitzer[13], Meier[23] und Bröcker[4] untersuchten an Gesunden den Wasserhaushalt mit Flüssigkeitsbelastung (1500 ccm) bei intravenöser Gabe von 2 — 4 mg Thyroxin. Dabei war die unter Thyroxinwirkung ausgeschiedene Urinmenge in dem überwiegenden Teil der Versuche von derselben Größenordnung wie beim normalen Wasserversuch, in der anderen Hälfte sehr viel mehr. Die größte Absonderung fand in der ersten und zweiten Stunde nach Thyroxingabe statt. Die absolute Kochsalzausscheidung steigt

auch dann, wenn die Wasserausscheidung normal bleibt. Alle diese Versuche zeigen also sowohl am Tier als auch am Menschen vielfach eine Steigerung der Diurese durch Thyroxin, nie eine Herabsetzung. Es lag demnach der Gedanke sehr nahe, diese Wirkung mit den verschiedenen Schlafmitteln zu kombinieren und die Ergebnisse zu beobachten. Da Paraldehyd und Chloralhydrat die geringste nachteilige Beeinflussung des Wasserhaushaltes zeigten und ferner besonders gerne bei der Eklampsie gegeben werden, haben wir uns bei der Kombination mit Thyroxin auf diese beschränkt.

In der ersten Nacht wurde die Normalurinmenge bestimmt, in der zweiten unter Wirkung von Paraldehyd oder Chloralhydrat und in der dritten bei Kombination von letzteren mit 1 mg Thyroxin subcutan. Das Thyroxin wurde zwei Stunden vor Versuchsbeginn verabreicht. Von Paraldehyd wurden 5 g rektal gegeben, von Chloralhydrat 2 g per os. Die Ergebnisse sind aus folgenden Tabellen ersichtlich.

Tabelle 5

	a) Kontrolle			b) Paraldehyd			c) Paraldehyd + Thyroxin		
Nr.	Menge ccm	Cl. %	Cl. ges. g	Menge ccm	Cl. %	Cl. ges. g	Menge ccm	Cl. %	Cl. ges. g
1.	455	0,31	1,41	405	0,53	2,18	530	0,61	3,27
2.	225	0,80	1,80	300	0,76	2,29	225	0,65	1,46
3.	145	0,42	0,61	190	0,78	1,49	225	0,51	1,14
4.	490	0,98	4,83	470	0,90	4,23	410	0,73	3,03
5.	240	0,61	1,46	270	0,56	1,56	480	0,39	1,87
6.	120	0,41	0,49	130	0,37	0,48	230	1,00	2,31
7.	250	0,80	2,02	160	0,80	1,28	250	0,81	2,02
8.	250	0,79	1,98	305	0,88	2,68	280	0,90	2,52
9.	220	0,64	1,42	210	0,41	0,86	270	0,93	2,52
10.	665	0,67	4,48	830	0,26	2,20	690	0,48	3,32
11.	155	0,67	1,04	175	0,61	1,07	190	0,39	0,74
Durchschn.	292		1,95	313		1,85	343		2,20

Tabelle 6

	a) Kontrolle			b) Chloralhydrat			c) Chloralhydrat + Thyroxin		
1.	280	0,96	2,70	270	0,75	2,04	240	0,74	1,78
2.	350	1,06	3,72	220	0,85	1,87	220	0,90	1,98
3.	540	0,81	4,38	640	0,81	5,22	540	0,64	3,48
4.	370	0,73	2,70	460	0,56	2,61	300	0,92	2,76
5.	250	0,66	1,66	640	0,45	2,90	320	0,48	1,54
6.	470	0,80	3,76	600	0,74	4,74	360	0,48	3,03
7.	300	0,91	2,74	320	1,04	3,32	490	1,03	5,07
8.	190	0,55	1,04	200	0,70	1,40	245	0,88	2,17
9.	240	0,61	1,48	270	0,72	1,95	300	1,03	3,10
10.	570	0,70	4,00	340	0,95	3,23	350	1,03	3,61
11.	250	1,04	2,60	310	0,50	1,56	270	0,85	2,31
12.	200	0,58	1,16	260	0,69	1,86	280	0,74	2,08
Durchschn.	334		2,66	377		2,70	326		2,75

Auch aus diesen Versuchen geht eine Förderung der Wasser- und Chlordiurese hervor sowohl durch Paraldehyd als auch durch Chloralhydrat. Bei gleichzeitiger Gabe von Paraldehyd und Thyroxin ist die Urinmenge und die Gesamtchlormenge in der Mehrzahl der Fälle vergrößert und die Durchschnittswerte sind gesteigert. Nach Chloralhydrat und Thyroxin zeigt sich auch eine Vermehrung, aber nicht in so großer Zahl wie beim Paraldehyd. Das Verhältnis der Endwerte beider Versuchsreihen läßt sich aus den Durchschnittswerten und aus der Gegenüberstellung in folgender Tabelle ersehen:

		Paraldehyd 11 Fälle				Chloralhydrat 12 Fälle			
		verm.	gl.	vermind.	Durchschn. %	verm.	gl.	vermind.	Durchschn. %
a:b	Urinmenge	7	–	4	+ 7	9	–	3	+ 11
	Gesamtchlor	6	1	2	– 5	7	–	5	+ 1,5
a:c	Urinmenge	8	2	1	+ 17	6	1	5	– 2
	Gesamtchlor	7	–	4	+ 12	5	–	6	+ 3
b:c	Urinmenge	7	–	4	+ 9	5	1	6	– 13
	Gesamtchlor	6	–	5	+ 18	8	–	4	+ 1,8

a = Kontrolle; b = Schlafmittel; c = Schlafmittel und Thyroxin.

E. Z. Epstein[7] hat an Kaninchen die Beeinflussung der Thyroxindiurese durch Schlafmittel geprüft. Zusammen mit 50 ccm Wasser gab er das Schlafmittel mit 1 mg Thyroxin subcutan. Bei 1 g Paraldehyd in der angegebenen Versuchsordnung sah er eine erhebliche Verstärkung der Wasserdiurese, die in manchen Fällen nahezu einer Summation der Paraldehyd- und Thyroxindiurese entsprach, während dagegen die Kochsalzausscheidung damit durchaus nicht Schritt hielt, wenn sie auch die Norm beträchtlich überschritt. Man kann aus diesen Versuchen die Unabhängigkeit der Wasser- und Kochsalzabsonderung ersehen. Luminal und Veronal zeigten in gleicher Versuchsordnung zusammen mit Thyroxin eine Hemmung der Wasser- und Kochsalzausscheidung. Wurde das Veronal 1 Stunde vor Thyroxin gegeben, so war die Hemmung geringer, gab er das Thyoroxin eine halbe Stunde vor Veronal, so war die Wasserausscheidung gesteigert, die Kochsalzausscheidung unregelmäßig. Gleiche Versuche mit Chloralhydrat liegen nicht vor.

Zusammenfassung.

Es wurde der Einfluß verschiedener Schlafmittel auf die Wasser- und Chlordiurese am Menschen untersucht. Dabei ergaben sich in den meisten Fällen übereinstimmende Ergebnisse mit bereits vorliegenden Tierversuchen verschiedener Autoren.

Luminal ergab eine starke Hemmung sowohl der Wasser- als auch der Chlorausscheidung. Veronal allein förderte die Diurese. zusammen mit Bromural zeigte sich eine Hemmung der Ausscheidung von Wasser und Kochsalz. Im Dämmerschlaf mit Adalin und Dilaudid-Skopolamin war sowohl die Urin- als auch die Clormenge wesentlich herabgesetzt. Die Wirkung von Sedormid war wechselnd, je nach der Dosis. Eine Tablette à 0,25 g beeinträchtigte die Ausscheidung nicht, sodaß es in dieser Menge unbedenklich bei Stauungszuständen zur Beruhigung gegeben werden kann. Bei zwei Tabletten stellten wir eine Hemmung fest, bei drei zeigte sich bei starker Schlafwirkung eine deutliche Vermehrung der Harnmenge, auch die Chlorausscheidung war vermehrt. Bei vier Tabletten glichen sich Hemmung und Förderung des Wasserstoffwechsels nach der Zahl der Fälle wieder aus. Die Wirkung des chemisch verwandten Abasin war ähnlich, eine Diureseförderung erzielten wir mit ihm jedoch nicht. Paraldehyd war dem Chloralhydrat leicht überlegen. Bei beiden war die Urinmenge gesteigert, die Chlormenge etwas vermehrt, bei 2 g Chloralhydrat jedoch nur in der Hälfte der Fälle. Durch Thyroxin wurde die Wirkung noch verbessert oder manchmal vorhandene Hemmungen ausgeglichen. In keinem von allen Versuchen ging die Chlorausscheidung der Wasserdiurese parallel.

Wir sehen, die Eklampsiebehandlung speziell betreffend, daß die Einführung des Thyroxins in die Therapie bestens fundiert ist und daß vor allem die Kombination mit Chloralhydrat geeignet scheint, die Diurese in Gang zu bringen. Vielleicht empfiehlt es sich aber, vor allem dem Paraldehyd, auch mit Rücksicht auf dessen Unschädlichkeit gegenüber Leber und Niere, größere Beachtung zu schenken. Andererseits geht aus unseren Versuchen hervor, daß es völlig abwegig ist, z. B. Luminal in die Eklampsietherapie einzuführen. Es darf ja nicht die hypnotische Wirkung mit einer Verschlechterung der diuretischen erkauft werden. In diesem Zusammenhang ist die Frage zu erörtern, ob es sich nicht empfiehlt, ein Hirnrindennarkotikum, z. B. Avertin, an Stelle des Morphiums im typischen Stroganoff'schen Verfahren zu setzen, wie es von manchen Therapeuten durchgeführt wurde. Die Frage wird sich aber nicht durch das Experiment am Gesunden allein entscheiden lassen, da wir nicht wissen, wie ihm gegenüber der eklamptische Organismus reagiert.

Ist eine perorale Zufuhr möglich, so ist die Verabreichung von Veronal oder Sedormid angezeigt, wenn es darauf ankommt, eine antidiuretische Wirkung zu vermeiden. Dabei ist das Sedormid wegen seiner Ungiftigkeit, der raschen und vollständigen Zerstörung im Organismus zu bevorzugen.

Literaturverzeichnis

[1] Bahn, Ztschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 71, 1930.
[2] Bohn, H., Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 139, 1922.
[3] Bonsmann, R., Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Bd. 156, 1930 und Bd. 161, 1932.
[4] Bröcker, W., Ztschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 62, 1928.
[5] Buschke, F., Naun. Schm. Arch. Bd. 136, 1928.
[6] Eppinger, Zur Pathologie und Therapie des menschlichen Ödems, 1917.
[7] Epstein, E. Z., Naun. Schm. Arch. Bd. 142, 1929.
[8] Fee, A. R., Journ. of pharmacol. a. exp. therapeut Bd. 34, 1928.
[9] Frey, E. Arch. f. Physiol. Bd. 120, 1907.
[10] Frey, W. Ztschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 2, 1914.
[11] Friedmann, A. Dtsch. med. Wo. 1929, I.
[12] Fujimaki, Naun. Schm. Arch. Bd. 102. 1925.
[13] Gollwitzer, Ztschr. f. exp. Med. Bd. 62, 1928.
[14] Hicks, C. S., Naun. Schm. Arch. Bd. 156, 1930.
[15] Hildebrand siehe Fujimaki.
[16] Hopmann, R., Ztschr. f. klin. Med Bd. 107, 1928.
[17] Iserbeck siehe Bahn.
[18] Kugel, M. A., Naun. Schm. Arch. Bd. 142, 1929.
[19] Kumpiess siehe Frey, W.
[20] Lindemann siehe Bahn.
[21] Löhr, H., Ztschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 53, 1926.
[22] Mark, R. E., Naun. Schm. Arch. Bd. 116, 1926.
[23] Meyer siehe Bröcker.
[24] Molitor, H. Biochem. Ztschr Bd. 186, 1927; Naun. Schm. Arch. Bd. 101, 107, 112, 1925 bis 1926.
[25] Nyáry, A. v. Naun. Schm. Arch. Bd 162, 1931.
[26] Pick siehe Molitor.
[27] Schaal, Biochem. Ztschr. Bd. 132, 1922.
[28] Smirk, siehe Hicks.
[29] Schröder, Naun. Schm. Arch. Bd. 24, 1888.
[30] Stroganoff, Ztbl. f. Gyn. Nr. 45, 1912.
[31] Tuchmann, L. Naun. Schm. Arch. Bd. 160, 1932.
[32] Veth, H. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 139, 1922.

Lebenslauf

Am 18. April 1909 wurde ich zu Neckarelz als Sohn des Bahnhofinspektors Anton Haimann geboren. Die Volksschule besuchte ich in Neudorf und Untergrombach, das Gymnasium in Bruchsal und Durlach. Ostern 1928 bestand ich die Reifeprüfung am humanistischen Gymnasium in Durlach. Sodann studierte ich Medizin in Heidelberg. Hier ärztliche Vorprüfung im Sommersemester 1930. Die nächsten Semester verbrachte ich in Freiburg, Kiel und Heidelberg. Die vorliegende Arbeit wurde in der Heidelberger Universitäts-Frauenklinik im Wintersemester 1932/33 angefertigt. Im Dezember 1933 bestand ich hier das Staatsexamen. Das praktische Jahr verbrachte ich in der Medizinischen Klinik in Heidelberg und wurde im Dezember 1934 approbiert.

Eduard Haimann.